

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-061918

(43)Date of publication of application : 18.03.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/405
A61K 31/405
A61K 47/00
// A61K 9/06
A61K 9/10
C07D209/28
C07D223/10
(A61K 31/405
A61K 31:55)

(21)Application number : 60-202304

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD
KOWA CO

(22)Date of filing : 12.09.1985

(72)Inventor : SAKAMAKI YASUNAO
NOGUCHI TETSUO
KIYOBASHI YASUE
INAGI TOSHIO
MURAMATSU TOYOJIRO

(54) EXTERNAL DRUG HAVING HIGH ABSORBABILITY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled external drug having excellent transcutaneous absorbability, low skin irritation and strong anti-inflammatory analgesic effect, by using indomethacin as a principal drug and 1-dodecylazacycloheptan-2-one as a transcutaneous absorbefacient and dispersing and suspending the agents in water.

CONSTITUTION: The objective drug can be produced by using indomethacin as a principal drug and 1-dodecylazacycloheptan-2-one as a transcutaneous absorbefacient and dispersing and suspending the agents in water. Preferably, the drug is further incorporated with an oil or fat such as castor oil, vitelli oil, liquid paraffin, etc. The addition of oil or fat remarkably improves the stability of indomethacin. The contents of indomethacin, 1-dodecylazacycloheptan-2-one, water and the oil or fat are 0.5W5wt%, 0.5W10wt%, 40W95wt% and 0W50wt%, especially 0.5W30wt%, respectively. The titled external drug may be compounded further with a dispersing agent such as surfactant, glycerol, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-61918

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/405

識別記号

A B E
A A H
3 2 2

庁内整理番号

7330-4C

④ 公開 昭和62年(1987)3月18日

E-6742-4C

// A 61 K 47/00
9/06
9/10
C 07 D 209/28
223/10
(A 61 K 31/405
31:55)

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 吸収の良好な外用剤

⑭ 特 願 昭60-202304

⑮ 出 願 昭60(1985)9月12日

⑯ 発 明 者	坂 卷	泰 尚	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
⑯ 発 明 者	野 口	哲 男	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
⑯ 発 明 者	京 橋	八 寿 絵	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
⑯ 発 明 者	稲 木	敏 男	所沢市美原町1-2927-2	ファインライフ207
⑯ 発 明 者	村 松	豊 二 郎	狭山市狭山台1-4-9	狭山台ハイコーポ403
⑰ 出 願 人	住友製薬株式会社		大阪市東区道修町2丁目40番地	
⑰ 出 願 人	興 和 株 式 会 社		名古屋市中区錦3丁目6番29号	
⑱ 代 理 人	弁理士 高 島	一		

明 細 書

1. 発明の名称

吸収の良好な外用剤

2. 特許請求の範囲

(1) インドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オンとが水に懸濁分散していることを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

(2) インドメタシン0.5~5重量%、1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オン0.5~10重量%、水40~95重量%を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(3) 油脂類を懸濁分散して含有することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項または第(2)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(4) 油脂類0.5~30重量%を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(3)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(5) 分散剤を含有することを特徴とする特許請求の範囲第(1)、(2)、(3)または(4)項記載の消炎鎮痛外用剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は主薬であるインドメタシンの皮膚吸収性に優れ、かつ皮膚刺激のない消炎鎮痛外用製剤に関するものである。さらに詳しくは、本発明はインドメタシンの皮膚吸収促進剤として1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オンを含有する皮膚吸収性および皮膚刺激性の改善された消炎鎮痛外用製剤に関する。

インドメタシンは優れた消炎鎮痛作用を有する非ステロイド系の消炎鎮痛剤として知られ、慢性関節リウマチ、変形性関節症、肩甲関節周囲炎、手術後、外傷後の炎症および腫脹の治療等に広く施用されている。

インドメタシンの投与形態としては経口投与、坐剤投与が行われてきたが、その胃腸障害等の副作用を解消するために近年局所に直接投与する軟膏、クリーム剤、外用液剤が開発された。しかしながら、上記製剤を局所投与する際、皮膚が吸収に対する障壁となるため、主薬であるインドメタ

シンの吸収が充分とはいえないという問題がある。

薬剤の皮膚浸透増進剤としては、すでに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンが知られており（特開昭52-1035号公報）、最近1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを含有する外用インドメタシン製剤が報告されている（特開昭60-36422号公報）。

（発明が解決しようとする問題点）

しかしながら、当該外用インドメタシン製剤は基剤連続層中に、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンをインドメタシンと共に溶解させた溶解型製剤であり、皮膚に塗布すると強い刺激性が認められる（後記実験例1）。同様に比較例1の溶解型製剤でも強い刺激性が認められることから、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを基剤連続層中に溶解した溶解型の製剤では、刺激性が強くて現実の医薬品へ適用するには、問題があると思われる。特に、炎症部位は、擦過傷等を伴っていることが多く、消炎鎮痛剤への適用は外傷を悪化させる恐れもある。

した。

即ち、本発明はインドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンとが水に懸濁分散してなる消炎鎮痛外用剤である。

本発明の製剤中にはさらに油脂類を添加しておくことが好ましい。インドメタシンは、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンの存在下でやや不安定であるが（後記試験例3の実施例6の製剤）、置くべきことに油脂類の添加によってインドメタシンの安定性が大幅に改善されることを見出した（後記実験例3）。

本発明の製剤はインドメタシン0.5～5重量%、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン0.5～1.0重量%、水40～95重量%よりなることが好ましく、油脂類の添加量は、0～50重量%（特に、0.5～30重量%）であることが好ましい。

本発明にて使用される油脂類としては、ヒマシ油、オリーブ油、アーモンド油、ゴマ油、サフラワ油、アボガド油、綿実油、ホホバ油等の植物

また、溶解型製剤にあっては、インドメタシンの皮膚吸収性が充分とはいえないという問題点がある。

本発明の目的は、インドメタシンおよび1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを含有し、皮膚刺激性の少ない消炎鎮痛剤を提供することである。

本発明の他の目的は、インドメタシンおよび1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを含有し、インドメタシンの皮膚吸収性の優れた外用製剤を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、以下の記載から明らかとなる。

（問題点を解決するための手段）

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねて来たところ、インドメタシンと1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンとを水に懸濁分散させた形態とすることにより、インドメタシンの皮膚吸収性がさらに改善され、かつ皮膚刺激性が少なくなることを見出し、本発明を完成

油、ミンク油、卵黄油、スクワラン等の動物油、流動パラフィン、白色ワセリン、シリコン油等の鉱物油、炭素数6～12の中鎖脂肪酸エステル等の合成エステル油、硬質ラノリン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウ、ゲイロウ等のロウ類、ステロール等があげられる。

本発明の外用剤には、さらに粘性調節剤、分散剤さらにはpH調節剤、香料、防腐剤、その他製剤用キャリアーを配合してもよい。

粘性調節剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー等のゲル化剤等が挙げられる。ゲル化剤の配合量は、通常0～3重量%（特に、0.5～3重量%）である。なお、カルボキシビニルポリマーは、アクリル酸を主成分とする親水性ポリマーで、例えば、米国グッドリッチ・ケミカル社のカーボポール934、940、941等、和光純薬のハイビスワコー等が使用できる。

分散剤としては、たとえば界面活性剤、グリセリン、プロピレングリコール類等を挙げることができ、その添加量は通常、2～15重量%である。

界面活性剤としては、例えばモノラウリン酸ソルビタン、モノバルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノイソステアリン酸ソルビタン、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノバルミチン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレントリステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレントリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノイソステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルモノオレエート、グリセリン植物油脂脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリオキシエチレンモノオレエート、エ

チレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンテトラオレエート、シオ糖脂肪酸エステル等または、これらの混合物があげられる。

本発明の製剤は、たとえばインドメタシンを適当な分散剤と共に水（好ましくは精製水）中に懸濁し、次いで1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを混合乳化することによって得られる。油脂類を添加する場合は1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンと共に混合乳化するのが便宜的である。油脂類と1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンはまた、水および分散剤等と共に予め混合乳化した後、インドメタシンの懸濁液に加えてもよい。

本発明の外用剤は、外皮に投与可能な態様であれば、いかなる剤型であってもよく、自体既知キャリアー等を用いまたは用いることなく常套の手段にて製造することができる。

本発明製剤は、従来既知のインドメタシン外用剤に比べて同じ投与量でもよりすぐれた消炎鎮痛効果を発揮するものであり、その投与量は疾患、投与部位、および剤型等により異なるが、例えば手首等には通常、インドメタシンとして2.5mg〜7.5mg程度である。

(作用・効果)

本発明の外用剤によれば、インドメタシンの1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンによる経皮吸収作用がより増強されるので、インドメタシンによるより強力な消炎鎮痛効果が得られ、かつ局所刺激性が少ないところから、より実用的な製剤を提供することができるものである。

本発明製剤が優れた作用効果を示すことを実験例によりさらに詳しく説明する。

実験例1

本発明製剤の刺激性を同濃度の1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、インドメタシンを含有する溶解型製剤と比較した。毛を剃ったラット（ウィスター系雄性ラット体重200〜250g）腹部の直径3cmの円内に、第1表に記載の各製剤100mgを塗布し、6時間後の皮膚状態を観察した。その結果は第1表に示す通りである。

(以下余白)

第1表 (n = 5)

製 剤	塗布6時間後の皮膚状態
比較例1 (溶解型)	+ ++ ++ + +++
比較例2 (特開昭60-36422号 記載の製剤: 溶解型)	+ ++ ++ +++ +++
本発明実施例3 (懸濁型)	- - - - -
本発明実施例6 (懸濁型)	- - - - -
本発明実施例7 (懸濁型)	- - - - -

- 変化なし、 + やや赤くなる、
++ かなり赤くなる、 +++ 黒く変色

実験例2

本発明の製剤の吸収性を実験例1で用いたゲル軟膏(比較例1)および本発明実施例5の製剤より1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを除いた製剤(比較例3)と比較した。実験方法は、実験例1に準じて行い、6時間後の血漿中のインドメタシンを定量した。その結果は第2表の通りである。

第2表 (n = 6)

製 剤	血漿中インドメタシン濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
比較例1 (溶解型)	0.46 ± 0.07
比較例3	0.15 ± 0.04
本発明実施例5	1.32 ± 0.28
本発明実施例6	1.11 ± 0.19
本発明実施例7	1.55 ± 0.30

本発明のインドメタシン製剤の皮膚吸収性は、

溶解型では、発赤が認められたが、懸濁型では認められなかった。

(比較例1の製剤の製造)

インドメタシン2gをベンジルアルコール2g、クロクミトン1g、マクロゴール400 9g、プロピレングリコール6g、 δ -アセチル化蔗糖変性アルコール40g、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン5gの混合物に溶解し、カルボキシビニルポリマー1.5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース0.9gを添加し、攪拌した。これにジイソプロパノールアミン0.5gを精製水3gに溶解して加えた後、さらに精製水29.1gを加えて全体が均一になるまで充分に攪拌し、インドメタシンゲル軟膏を得た。

(比較例2の製剤の製造)

特開昭60-36422号公報の記載に従い、インドメタシン0.5gと1, 3-ブタンジオール97.5gとを混合し、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン2gを加え、均一になるまで攪拌して溶解型製剤を得た。

溶解型(比較例1)より高く、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン無添加(比較例3)の7~10倍高かった。

(比較例3の製剤の製造)

実施例5から1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンを除いた他は実施例5と同様にして調製した。この時、精製水を用いて全量が100gとなるようにし、インドメタシンクリーム剤を得た。

実験例3

本発明実施例1、実施例3および実施例6に示したインドメタシンクリーム剤を40℃に保存し、1ヶ月後のインドメタシンの含量を測定した。その結果は第3表の通りである。

第3表

製 剤	初期値に対する含量%
本発明実施例1	100%
本発明実施例3	99%
本発明実施例6	90%

インドメタシンと、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンとを水に懸濁・分散させただけでは、含量の低下が認められたが、油脂類を、添加することにより、安定化された。

〔実施例〕

以下に実施例をあげて、本発明をより詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例 1

インドメタシン 3 g をグリセリン 5 g に懸濁し、カルボキシビニルポリマー 1 g、精製水 81.4 g を加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン 0.8 g を加える。1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 5 g、中鎖脂肪酸トリグリセライド 3 g、セスキオレイン酸ソルビタン 0.2 g、ポリオキシエチレン (E. O. 20) モノオレイン酸ソルビタン 0.6 g を加温溶解したものを添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 2

インドメタシン 1 g に精製水 92.9 g およびカルボキシビニルポリマー 1.5 g を加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン 1 g を加える。これに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 2 g、ラッカセイ油 1 g、ポリオキシエチレン (E. O. 20) モノオレイン酸ソルビタン 0.4 g、セスキオレイン酸ソルビタン 0.2 g を添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 5

(a) インドメタシン 2 g をグリセリン 5 g に懸濁し、カルボキシビニルポリマー 1 g、精製水 43.45 g を加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン 0.8 g を加える。

(b) 精製水 40 g に1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 5 g、コーン油 2 g、ポリオキシエチレン (E. O. 20) モノバルミチン酸ソルビタン 0.47 g、モノステアリン酸ソルビタン 0.28 g を加温溶解後添加し、混合乳化する。

(a) と (b) を混合してインドメタシンクリーム剤を

インドメタシン 1 g をプロピレングリコール 3 g に懸濁し、カルボキシビニルポリマー 1 g、精製水 85.4 g を加えて、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン 0.8 g を加える。1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 5 g、綿実油 3 g、ポリオキシエチレン (E. O. 20) モノステアリン酸ソルビタン 0.5 g、モノバルミチン酸ソルビタン 0.3 g を添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 3

インドメタシン 2 g をグリセリン 5 g に懸濁し、カルボキシビニルポリマー 1 g、精製水 83.45 g を加え、攪拌、膨潤させた後、50%ジイソプロパノールアミン 0.8 g を加える。これに1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 5 g、コレステロール 2 g、ポリオキシエチレン (E. O. 20) モノラウリン酸ソルビタン 0.33 g、モノステアリン酸ソルビタン 0.42 g を加温溶解後添加し、混合乳化して、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 4

得た。

実施例 6

実施例 3 からコレステロールを除いた他は実施例 3 と同様に調製した。このとき、精製水を用いて全量が 100 g となるようにし、インドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 7

(a) インドメタシン 2 g をグリセリン 10 g に混合した後、水 40 g を加え、懸濁分散させる。

(b) ポリエチレンセチルエーテル (E. O. 20) 1.13 g、モノステアリン酸ソルビタン 1.07 g を1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン 5 g に加え、加温溶解後水 40 g を加え混合乳化する。

(a) と (b) を合わせ、混合し水を加えて 100 ml とし、インドメタシンローション剤を得た。

実施例 8

精製水が 88.4 g、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンが 2 g である他は実施例 2 と同様にしてインドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 9

精製水が87.4g、1-ドデシルアザシクロヘ
ブタン-2-オンが3gである他は実施例2と同
様にしてインドメタシンクリーム剤を得た。

実施例 10

- (a) インドメタシン2gをプロピレングリコール
5gに混和した後、水67gを加え加温する。
(b) 親油性モノステアリン酸グリセリン4g、ア
ジピン酸ジイソプロピル5g、ミリスチン酸オク
チルドデシル10g、ポリオキシエチレンセチル
エーテル(E. O. 20)1.1g、モノステアリ
ン酸ソルビタン0.3g、モノステアリン酸ポリエ
チレングリコール0.6gを1-ドデシルアザシク
ロヘブタン-2-オン5gに加え加温する。

(a)と(b)を合わせ、混合乳化し、インドメタシン
クリーム剤を得た。

特許出願人 住友製薬株式会社

興和株式会社

代理人 弁理士 高 島





THIS PAGE BLANK (USPTO)